

循環式營養法對接受全靜脈營養治療者肝功能異常之預防效果：一個前瞻性隨機研究

鄭隆致 1 許秉毅 1,2 陳以書 2,3 康秀萍 2,4 黃秀華 2,5 曾碧萊 2,6
羅錦河 1 黎國洪 1 周慧姝 7 莫景棠 2,3

高雄榮民總醫院 1 內科部胃腸科 2 全靜脈營養小組 3 外科部
4 護理部 5 營養室 6 藥劑部 7 病理部

摘要

全靜脈營養治療目前已廣泛地使用於無法經胃腸道進食之病人身上。然而肝功能異常是使用全靜脈營養治療患者常見的併發症之一。曾有報告顯示循環式全靜脈營養治療法可改善長期使用全靜脈營養治療患者的肝功能傷害，因此我們設計此前瞻性研究探討連續性全靜脈營養治療與循環式全靜脈營養治療對住院患者肝功能的影響。自 2001 年 12 月至 2002 年 9 月我們一共收集了 58 位接受全靜脈營養治療並且無黃疸現象的病患，隨機給予連續性全靜脈營養治療 (N=28)，或循環式全靜脈營養治療 (N=30)。並在治療前、治療一週後及治療二週後檢測患者的血液肝功能指數，加以比較。治療前，二組患者的年齡、性別、血清白蛋白值、AST 值、鹼性磷酸酶值及總膽紅素值皆十分相似，不過循環式全靜脈營養治療組的血清 ALT 值較連續性全靜脈營養治療組為低 (19.7 ± 2.3 VS 30.6 ± 4.4 IU/L, $P=0.038$)；治療二週後，二組患者彼此間各種肝功能指數並無明顯差異，同時黃疸發生率也類似 (13.3% VS 10.7%)。不過，在使用過全靜脈營養治療二週後，連續性全靜脈營養治療組鹼性磷酸酶有增高之情形 (149.2 ± 17.1 VS 100.6 ± 7.9 IU/L, $P<0.05$)，而循環式全靜脈營養治療組也有類似現象 (145.6 ± 13.0 VS 107.0 ± 8.4 IU/L, $P<0.05$)。對使用全靜脈營養治療住院病人而言，短期循環式營養治療法並不能減少傳統之持續性營養治療法的黃疸發生率，或減輕鹼性磷酸酶升高的現象。

關鍵詞：循環式營養法 (Cyclic alimentation)
全靜脈營養 (Total parenteral nutrition)
肝功能異常 (Hepatic dysfunction)
黃疸 (Jaundice)
鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)

引言

全靜脈營養治療 (total parenteral nutrition; TPN) 始於 1970 年代 1，目前已廣泛

地使用在無法由口及腸道攝取足量養份之病人，以維持或改善其營養及代謝狀況。當胃腸道無法使用的時間超過 5-7 天以上，或腸道雖然可用但是讓腸道休息有助於治療時，都可適用全靜脈營養治療。然而，使用全靜脈營養治療可能伴隨著感染、代謝及肝膽方面的併發症。於肝膽併發症方面，在使用全靜脈營養 1-2 星期後，常會有血中的轉胺（aminotransferase）及鹼性磷酸（alkaline phosphatase）上升的現象，有些患者則會發生肝內膽汁鬱積，引起黃疸。而長期使用全靜脈營養治療也可能引起肝脂肪變性（steatosis）、纖維化（fibrosis）、小結節性肝硬化（micronodular cirrhosis）以及形成膽砂（sludge）或膽結石 2,3,4。

有關全靜脈營養治療引起肝膽功能異常的機轉目前仍不清楚，但有些學者認為可能與過度或持續性的營養提供有關，一天 24 小時不間斷的養份供應有違常人的生理時鐘，可能導致肝細胞受損及膽汁鬱積。在 1970 年，Scribner 教授提出循環式全靜脈營養治療（cyclic TPN）的觀念 5，即僅在白天或晚上提供全靜脈營養，其他時間則給予脂質乳劑或低卡路里溶液，或以肝素栓（heparin lock）裝置維持靜脈管路。以間歇性全靜脈營養治療法不但能提供身體所需能量及氮素平衡（nitrogen balance），並且較符合正常生理狀況，亦可以減少長期使用全靜脈營養所造成的併發症 6。

在過去，黃醫師等學者曾發現使用循環式全靜脈營養治療可改善長期使用全靜脈營養之患者的肝功能異常 7。不過，循環式營養法對短期使用全靜脈營養肝功能之影響則尚不清楚。因此，我們設計本前瞻性研究，比較連續性全靜脈營養治療與循環式全靜脈營養治療對於住院病患肝功能指數的影響。

材料及方法

患者之選取

在 2001 年 12 月至 2002 年 9 月，凡在本院接受全靜脈營養治療的病患即進入本研究，病患之疾病包括腸胃道腫瘤（N=28）、腸阻塞（N=8）、腸穿孔（N=2）、腸皮膚管（N=2）、急性胰臟炎（N=3）、炎症性腸疾病（N=3）、消化道腐蝕性傷害（N=7）及其他無法經胃腸道進食的患者（N=5）。但具有以下情形者予以排除：（1）敗血症，（2）休克，（3）生命徵象不穩定，（4）血清膽紅素異常（>1.6 mg/dL），（5）肝硬化，（6）膽道疾病，（7）糖尿病，及（8）低血糖病史。

分組

我們針對患者之病情需要給予適當之全靜脈營養溶液，全靜脈營養溶液由本院全靜脈營養小組調配，其基本配方如表一，一般以每日 2000ml 為原則，基本上患者每天接受的全靜脈營養為：每公斤體重給予 30-35 仟卡全靜脈營養溶液，其中 30% 能量來自於脂質乳劑（混合中鏈及長鏈脂肪酸的三酸甘油酯），並視患者生化檢驗值調整全靜脈營養溶液內的電解質、微量元素及維生素劑量。對於須

限水之病患則使用濃縮的全靜脈營養液。我們隨機將患者分為二組，一組接受連續性全靜脈營養治療，亦即連續 24 小時接受全靜脈營養溶液輸注。另一組患者接受循環式全靜脈營養治療，亦即於上午八時至下午八時接受全靜脈營養溶液（不加入脂質乳劑）輸注，下午八時至隔日上午八時則接受脂質乳劑輸注。

肝功能指數之追蹤

病患在接受全靜脈營養治療之前及治療後第一週末與第二週末皆抽血檢查白蛋白（albumin），alanine aminotransferase（ALT），aspartate aminotransferase（AST），鹼性磷酸及總膽紅素（total bilirubin, T. BIL）。此外，於開始使用全靜脈營養治療的前三天，於每日早上六時檢查血糖，以了解是否有低血糖併發症的產生，同時於治療後第一週末與第二週末檢查血清三酸甘油酯值，以了解二種治療方法對脂肪代謝的影響。

統計

二組患者的數據資料以平均值±標準誤（standard error）表示，彼此間肝功能指數的差異以 Mann-Whitney U test 作比較；同一組患者的系列性肝功能指數的差異以 Wilcoxon rank sum test 作比較。在各種統計中，若 P 值小於 0.05 視為有意義之差別。

結果

在本研究期間，共計有 28 位患者進入連續性全靜脈營養治療組，有 30 位患者進入循環式全靜脈營養治療組。二組患者在年齡、性別、病患之疾病及接受全靜脈營養治療天數上都無明顯差異，其詳細資料可參考表二。

二組患者肝功能指數之系列性變化列於表三。在連續性全靜脈營養治療組，於治療前、治療後第一週末及第二週末，血清白蛋白、ALT 及 AST 值並無明顯變化，但鹼性磷酸有逐漸增高之情形，且第二週末之鹼性磷酸值較治療前明顯增加（ $p < 0.05$ ）。於治療期間，共計有 3 位患者（10.7%，分別為胃穿孔、腸沾黏及甲狀腺腫瘤術後併淋巴液漏出）出現高膽紅素血症，但整組患者的總膽紅素值在治療前後並無明顯變化。

在循環式全靜脈營養治療組，於治療前、治療後第一週末及第二週末，血清白蛋白、ALT 及 AST 值並無明顯變化，但同樣地，鹼性磷酸有逐漸增高之情形，且第二週末之鹼性磷酸值較治療前明顯增加（ $p < 0.05$ ）。於治療期間，共計有 4 位患者（13.3%，分別為胰臟癌併十二指腸阻塞、小腸腫瘤及二例腸阻塞）出現高膽紅素血症，但整組患者的總膽紅素值在治療前後也無明顯變化。

二組患者之血清白蛋白、AST、鹼性磷酸及總膽紅素值在治療前並無明顯差異，但是循環式全靜脈營養治療組的 ALT 值在治療前比連續性全靜脈營養治療組較低（ $P = 0.038$ ）。在治療後第一週末及第二週末除了第一週末之血清白蛋白值有差異（ $P = 0.044$ ）外，其他則未發現有意義之差別。此外，二組患者的高膽紅素

血症發生率也沒有明顯差異 (10.7% : 13.3%, $p= 0.676$)。

在副作用發生率方面，二組患者皆未出現低血糖之併發症。連續性全靜脈營養治療組與循環式全靜脈營養治療組患者於治療前之血清三酸甘油脂分別為 97 ± 13 mg/dL 及 105 ± 13 mg/dL，並無差異；於治療後第一週末及第二週末也都無明顯的差異 (詳見表四)。

討論

全靜脈營養治療已廣泛地被使用於提供能量給無法接受腸道營養的病患，但此種治療方式有許多副作用，尤其常見的是對肝臟的傷害。1971 年 Peden 等學者提出膽汁鬱積與全靜脈營養治療的相關性後，陸續也有其他學者的研究確定此關聯性。造成膽汁鬱積的原因尚未確定，但可能的機轉有膽汁分泌異常 (impaired bile secretion)、膽鹽的形成 (bile salt formation)、葡萄糖攝取過量 (over intake of dextrose)、必須脂肪酸缺乏 (essential fatty acid deficiency)、蛋白質水解物毒性 (protein hydrolysate toxicity)、胺基酸不平衡 (aminoacid imbalance)、缺乏肉酸素 (carnitine deficiency) 與過度式持續性的營養提供有關 8。Collier 等學者曾指出間歇性提供葡萄糖與胺基酸給予患者，可使其肝臟更為有效的使用這些營養素，並可減輕其代謝負擔，同時減少肝臟的傷害 9。

在本研究中，我們前瞻性地比較了持續性與循環式全靜脈營養治療法對患者肝功能的影響。前者係持續性地提供葡萄糖與胺基酸給肝臟，後者則以間歇性的方式提供以上二種營養素給肝臟，可能較符合生理反應。不過，二組患者在治療前與治療後第一週與第二週的血清白蛋白、AST、ALT、鹼性磷酸與黃疸值都沒有明顯差異，同時二組的黃疸發生率也沒有明顯不同，這顯示循環式營養治療法對短期使用全靜脈營養治療的病人而言，在改善肝的代謝負擔上似乎不比傳統的持續性營養治療法好。

值得注意的是，二組患者於接受治療後鹼性磷酸都有逐漸增高之情形，在第二週末之鹼性磷酸值也都較治療前明顯增加。過去有研究亦發現在使用全靜脈營養 1-2 星期後，常會有血中的轉胺、鹼性磷酸上升及肝脂肪變性的現象。這或許是由於使用全靜脈營養治療的患者在治療期間受到感染較易產生肝脂肪變性及肝內膽汁鬱積 10。

過去有若干研究顯示，以循環式全靜脈營養治療法足夠達到身體所需能量及氮素平衡，並且較符合正常生理狀況，讓肝臟每天都可獲得部份時間的休息，而改善肝功能 11。Maini 及 Termulo 等學者的研究亦指出循環式營養治療法可減少長期使用全靜脈營養治療者肝臟併發症的發生 12-13；黃醫師等學者的研究則顯示對一些長期使用全靜脈營養治療而伴隨黃疸的病人而言，在血清膽紅素值小於 10mg/dL 時，使用循環式營養治療法可有效降低血清膽紅素值。但血清膽紅素值大於 10mg/dL 時，則無法降低血清膽紅素值 7。然而 Zazzo 及 Millat 學者的研究顯示：術後接受循環式或持續性全靜脈營養治療法的患者產生膽汁鬱積的發生率並無不同 14，其觀察與我們研究的結果相同。由本研究及過去的一些報告顯示：

循環式全靜脈營養治療法可改善長期使用全靜脈營養治療患者的黃疸現象，但似乎並不能有效避免短期使用全靜脈營養治療的住院患者發生黃疸的機率。過去曾有文獻報告在使用循環式全靜脈營養治療法時，於暫停使用全靜脈營養溶液輸注的時段有可能發生低血糖的現象，這種情形較易發生於一些需要依賴高劑量胰島素的病患身上⁷。在我們的研究中，二組患者皆未發生低血糖的併發症，這也許是由於我們的研究已將糖尿病病患和具低血糖病史者都排除在本研究外的緣故。

此外，使用全靜脈營養治療的患者可能因為脂質輸注的劑量或速度超過病人清除血清脂質的能力，而造成高血脂症。尤其是伴有器官衰竭的重症病患，因其清除血清脂質的能力會降低，更易有此併發症產生。不過，在我們研究中的兩組患者中，於接受全靜脈營養治療的期間並未發生明顯的高血脂症。

本研究顯示：住院病人在使用全靜脈營養治療後，會有鹼性磷酸增高之情形，同時有部份患者會出現黃疸現象。短期（1-2週）循環式全靜脈營養治療法並不能減少傳統之持續性營養治療法的黃疸發生率，或減輕鹼性磷酸升高的現象。

誌謝

作者們深為感謝高雄榮民總醫院榮中計劃（VGHNSU91-2）之經費補助。

參考文獻

- 1.Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in an adult? An affirmative answer. *Ann Surg* 1969; 169:974-84.
- 2.Messing B, Colombel JF, Herebach D, et al. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition* 1992; 8: 30-6.
- 3.Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT. Total parenteral nutrition and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999; 3 : 489-508.
- 4.M. Angelico, P. Della Guardia. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Allment Pharmacol Ther* 2000; 14: 54-7.
- 5.Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG, et al. Long term total parenteral nutrition: the concept of the artificial gut. *J Am Med Assoc* 1970; 212:457-63.
- 6.Matuchansky C, Morichau-Beauchant M, Druard F, et al. Cyclic (nocturnal) total parenteral nutrition in hospitalized adult patients with severe digestive diseases, Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1981; 81: 443-7.
- 7.Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for TPN patients with impaired liver function. *Hepato-gastroenterology*; 2000; 47: 1347-50.
- 8.Hiroo T, Masao H, Kazuhiro K, Nobuhiko K. A new method of total parenteral nutrition for surgical neonates: is it possible that cyclic TPN prevents intrahepatic

- cholestasis? Tokushima J Exp Med 1990; 37: 97-102.
9. Collier S, Crouch J, Hendricks K, et al. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 65-8.
10. Fleming CR. Hepatobiliary complications in adults receiving nutrition support. *Dig Dis* 1994; 12: 191-8.
11. Eric L, Agnes R, Bernadette H, et al. Comparison of the effects of continuous and cyclic nocturnal parenteral nutrition on energy expenditure and protein metabolism. *J Parenteral Nutr* 1988; 12: 360-4.
12. Maini B, Blackburn GL, Bistran BR, et al. Cyclic hyperalimentation: an optimal technique for preservation of visceral protein. *J Surg Res* 1976; 20: 515-25.
13. Termullo SR, Burckert GJ. Experience with cyclic hyperalimentation in infants. *J Parenteral Nutr* 1979; 3: 516.
14. Zazzo JF, Millat B. Postoperative continuous or cyclic total parenteral nutrition (abstract). *Ann Frn Anesth Resusci* 1984; 3: A111.

Division of Gastroenterology, 1Department of Internal Medicine, 2Nutrition Support Team, 3Department of Surgery, 4Department of Nursing, 5Department of Nutrition, 6Department of Pharmacy, 7Department of Pathology, Kaohsiung Veterans General Hospital

Total parenteral nutrition (TPN), is widely used in patients who cannot get nutrition from enteral route intake. Hepatic dysfunction is one of the most common complications of TPN. Previous studies indicated that cyclic TPN can prevent further deterioration of liver function in long-term TPN users. We, therefore, designed this prospective study to compare the impacts of cyclic and continuous TPN on liver biochemistry in hospitalized patients. From December 2001 to September 2002, we enrolled 58 patients who needed TPN and without hyperbilirubinemia. The patients were randomly assigned to either continuous (N=28) or cyclic TPN (N=30) therapies. Liver biochemistry was assessed on enrollment and at the end of the first week and the second week. The two groups were well matched with respect to age, sex and serum levels of albumin, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and total bilirubin. Nonetheless, serum levels of alanine aminotransferase in cyclic TPN group were lower than those in continuous TPN group (19.7 ± 2.3 VS 30.6 ± 4.4 IU/L, $P=0.038$). The cyclic and continuous TPN groups did not significantly differ in all the parameters of liver biochemistries at the end of the second week. Additionally, the incidence rate of jaundice in the cyclic group resembled that in the continuous group (13.3% VS. 10.7%). However, serum levels of alkaline phosphatase at the end of the second week were significantly higher than those on enrollment in both continuous

group (149.2±17.1 VS. 100.6±7.9 IU/L, P<0.05) and cyclic group (145.6±13.0 VS. 107.0±8.4 IU/L, P<0.05). We therefore concluded that cyclic TPN cannot effectively reduce the incidence of jaundice or prevent the increase of serum alkaline phosphatase in hospitalized patients as compared with continuous TPN. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 62-68)

表一：高雄榮總全靜脈營養配方

TPN Formula	Amino Acid (gm/day)	Dextrose (gm/day)	MVI (ml/day)	TE (ml/day)	Max. Volume	Min. Volume	Calorie (kcal/day)
TPN A-30	60	250	10	2	2000	1200	1090
TPN A-35	70	300	10	2	2000	1400	1300
TPN A-40	80	350	10	2	2000	1600	1510
TPN A-45	90	400	10	2	2000	1800	1720
TPN A-50	100	450	10	2	2000	2000	1930

*Amino Acid 以 Aminosyn solution 配製

*每天的電解質含量:

Sodium (Na⁺¹) 100 mEq, Magnesium (Mg⁺²) 12 mEq, Potassium (K⁺¹) 60 mEq, Acetate 100mEq, Calcium (Ca⁺²) 16 mEq, Chloride (Cl⁻) 36.5 mEq, Phosphate (PO₄⁻²), 16 mM

*MVI(multivitamin)成分及含量:

Vial 1 每 5ml 含 Ascorbic acid 100mg, Vitamin D 5mcg(200IU), Vitamin A 3000IU, Thiamin (B1) 3.0 mg, Riboflavine (B2) 3.6mg, Pyridoxine (B6) 4.0mg, Niacin 40mg, Pantothenic Acid 15mg, Vitamin E 10IU;

Vial 2 每 5ml 含 Biotin 60mcg, Folic Acid 400mcg, Cyanocobalamin (B12) 5mcg

*Trace elements (TE) 2ml 含量: 鉻 Cr 10mcg, 銅 Cu 1mg, 錳 Mn 0.4mg, 鋅 Zn 3mg, 碘 I 0.056mg

*脂質乳劑使用 20% Lipofundin MCT/LCT, 佔每日全靜脈營養能量的 30%

表二：二組患者基本資料之比較

	連續性全靜脈營養治療組	循環式全靜脈營養治療組	P 值
	(N=28)	(N=30)	
年齡	58 ± 4 歲	60 ± 3 歲	0.63
性別			0.94
男	18 (64%)	19 (63%)	
女	10 (36%)	11 (37%)	
疾病分類			0.36
腸胃道腫瘤	15 (54%)	13 (43%)	
腸阻塞	3 (11%)	5 (16.7%)	
腸穿孔	2 (7%)	0	

腸皮膚瘻管	1 (3.5%)	1 (3.3%)	
急性胰臟炎	2 (7%)	1 (3.3%)	
炎症性腸疾病	1 (3.5%)	2 (6.7%)	
消化道腐蝕性傷害	2 (7%)	5 (17%)	
其他無法經胃腸道進食者	2 (7%)	3 (10%)	
全靜脈營養治療天數	16±2	18±2	0.41

表三：連續性全靜脈營養治療組與循環式全靜脈營養治療組肝功能指數的變化

		連續性全靜脈營養治療組 (N=28)	循環式全靜脈營養治療組 (N=30)	P 值*
Albumin (g/dL)	治療前	3.26 ± 0.16	2.83 ± 0.11	0.072
	第一週	3.11 ± 0.10	2.80 ± 0.10	0.044
	第二週	3.03 ± 0.13	2.89 ± 0.10	0.50
ALT (U/L)	治療前	30.61 ± 4.35	19.67 ± 2.33	0.038
	第一週	27.39 ± 3.99	26.53 ± 4.68	0.445
	第二週	20.32 ± 3.45	29.05 ± 5.31	0.220
AST (U/L)	治療前	34.32 ± 4.47	30.97 ± 3.41	0.564
	第一週	34.04 ± 7.04	32.27 ± 3.33	0.252
	第二週	29.05 ± 3.43	32.93 ± 4.53	0.502
ALP (U/L)	治療前	100.64 ± 7.90	107.03 ± 8.42	0.597
	第一週	117.39 ± 9.88 [†]	112.29 ± 9.64	0.901
	第二週	149.42 ± 17.13 [†]	145.58 ± 12.99 [†]	0.884
T.BIL (mg/dL)	治療前	0.72 ± 0.07	0.76 ± 0.08	0.870
	第一週	0.73 ± 0.10	0.68 ± 0.1	0.213
	第二週	0.71 ± 0.11	0.92 ± 0.16	0.444

* 連續性全靜脈營養治療組與循環式全靜脈營養治療組之比較

† 與同組患者治療前數值作比較時，P 值<0.05

表四：連續性全靜脈營養治療組與循環式全靜脈營養治療組血清三酸甘油酯值的變化

三酸甘油酯 (mg/dL)	連續性全靜脈營養治療組 (N=28)	循環式全靜脈營養治療組 (N=30)	P 值
治療前	97 ± 13	105 ± 13	0.66
第一週	101 ± 15	97 ± 11	0.79
第二週	96 ± 14	116 ± 17	0.38